

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-227969

(43)公開日 平成6年(1994)8月16日

(51)Int.Cl.<sup>5</sup>

A 6 1 K 9/36

9/14

識別記号

庁内整理番号

7329-4C

C 7329-4C

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 6 頁)

(21)出願番号 特願平5-15346

(22)出願日 平成5年(1993)2月2日

(71)出願人 592220015

杉原 正泰

東京都新宿区河田町8-1 東京女子医科大学病院 薬剤部

(71)出願人 592220026

仲田 遣功

東京都新宿区河田町8-1 東京女子医科大学病院 薬剤部

(71)出願人 000112912

フロイント産業株式会社

東京都新宿区高田馬場2丁目14番2号

(74)代理人 弁理士 筒井 大和

最終頁に続く

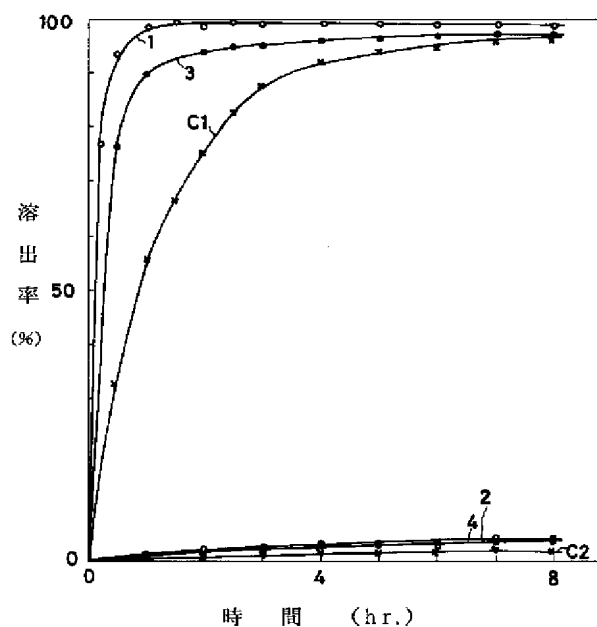
(54)【発明の名称】 薬品の腸溶性改善方法およびそれにより得られた薬品組成物

(57)【要約】

【目的】 腸液に難溶性の薬品の水に対する溶解性を上げることなく、腸溶性を改善する技術を提供する。

【構成】 腸液に難溶性の薬品の結晶粒子を気中に分散させ、これに腸溶性高分子の溶液または分散液を噴霧して付着させた後、乾燥させることを特徴とする薬品の腸溶性改善方法である。

図 3



**【特許請求の範囲】**

【請求項1】 腸液に難溶性の薬品の結晶粒子を気中に分散させ、これに腸溶性高分子の溶液または分散液を噴霧して付着させた後、乾燥させることを特徴とする薬品の腸溶性改善方法。

【請求項2】 腸液に難溶性の薬品の結晶粒子100重量部に対して、0.2～20重量部の腸溶性高分子を付着させることを特徴とする請求項1記載の薬品の腸溶性改善方法。

【請求項3】 粒径が50 $\mu$ m以下の結晶粒子を用いることを特徴とする請求項1または2記載の薬品の腸溶性改善方法。

【請求項4】 請求項1、2または3記載の方法により得られた、腸溶性の改善された薬品組成物。

**【発明の詳細な説明】****【0001】**

【産業上の利用分野】本発明は、腸液に難溶性の結晶性薬品の腸液に対する溶解性を改善する方法およびそれにより得られた腸溶性の改善された薬品組成物に関するものである。

**【0002】**

【従来の技術】通常、人（ヒト）が内服する医薬は、消化器内で溶解され、溶液の状態で体内に吸収される。そのため、溶解度の小さい医薬や溶解速度の遅い医薬（以下、これらを水難溶性医薬という）は、そのまま内服しても全量が吸収されることはなく、一部は未溶解のまま体外に排泄されてしまう。

【0003】しかし、これでは医薬が無駄になる許りでなく、医薬の吸収量が各個人によって異なったり、消化器内の状態によって変動したりするために、適正な内服量を決めることが出来なくなってしまう。

【0004】そこで、従来より、消化器内における水難溶性医薬の溶解度を大きくしたり、溶解速度を速めたりする方法が数多く提案されており、そのうち、例えば次のような幾つかの方法が実用に供されている。

【0005】溶融した尿素やポリエチレングリコール中に水難溶性医薬を溶解して急冷することにより、非晶形固溶体とする方法。

【0006】水難溶性医薬をポリビニルピロリドンやヒドロキシプロピルメチルセルロースなどと共に有機溶媒中に溶解し、次いで噴霧乾燥などの方法で溶媒を除去することにより、上記と同様の固溶体とする方法。

【0007】水難溶性医薬をデンプンなどの担体上に機械的に融着させ、あるいは溶液として付着させた後、乾燥することにより、微細な非晶質の付着粒とする方法。

【0008】水難溶性医薬をシクロデキストリンまたはその誘導体などに包接させて溶解性を向上させる方法。

【0009】ところが、これらの溶解性改善方法は、い

ずれも溶解性の改善に付いては有効であるものの、医薬品に対してかなり多量の添加物を使用しなければ所期の目的を達成することができないという欠点があった。

【0010】そこで、本発明者らは、先に出願した特願平4-280402号において、少量の添加物を用いて簡単に水難溶性医薬の溶解性を改善する方法として、水難溶性医薬の結晶粒子を気中に分散させ、これに水溶性高分子の溶液を噴霧して付着させた後、乾燥させるという方法を提案した。

**【0011】**

【発明が解決しようとする課題】上述した各種の方法は、いずれも水難溶性医薬の水に対する溶解性の改善を目的とした方法である。しかしながら、例えば徐放性の製剤や腸溶性の製剤の場合は、含有されている医薬品の腸液に対する溶解性を改善することが必要となるのであって、水に対する溶解性の改善は不必要であり、むしろ水に対する溶解性を抑制した方が好ましい場合が多い。

【0012】ところが、従来は、このような観点から医薬品の溶解性を改善しようとする考え方そのものが存在しなかったため、それを実現しようとする試みも全くなされていなかった。

【0013】これは、水に対する溶解性の向上が、結晶性医薬品の微細化ないし非晶化や、シクロデキストリンによる包接などによって実現される従来方法では、（腸液に易溶性の医薬品と別として）腸液に対する溶解性と水に対する溶解性とはパラレルの関係にあると考えるのが常識とされていたため、これら2種の溶解性を別個のものとして捉える認識が無かったためであろう。

【0014】そこで、本発明の目的は、腸液に難溶性の薬品の水に対する溶解性を上げることなく、腸溶性を改善することのできる技術を提供することにある。

**【0015】**

【課題を解決するための手段】本発明者らは、腸液に難溶性の薬品の水に対する溶解性を上げることなく、腸溶性を改善することができれば、徐放性あるいは腸溶性の製剤用として有用であり、場合によってはそれ自体で腸溶性製剤にもなり得るという考えの下に、先に本発明者らが出願した前記特願平4-280402号の発明の手法を腸溶性高分子に対して適用したところ、当初の予想を上回る優れた効果が得られることを確認して本発明を完成させるに至ったものである。

【0016】すなわち、本発明は、腸液に難溶性の薬品の結晶粒子を気中に分散させ、これに腸溶性高分子の溶液または分散液を噴霧して付着させた後、乾燥させることにより、この薬品の水に対する溶解性を上げることなく、腸溶性を改善する方法である。

【0017】なお、上記した本発明方法の作用機序については、前記特願平4-280402号の発明と同様、未だ明確ではないが、本発明者らは、薬品の結晶表面に付着した腸溶性高分子の薄膜あるいは微粒子が結晶を可

溶化することによるものと推定している。

【0018】本発明方法の適用対象となる薬品は、腸液（十二指腸、小腸、大腸などに存在する消化液であって、例えば日本薬局方第2液によって代表される液）に対する溶解度が小さいか、あるいは溶解度は小さくなくとも溶解速度が遅いものであって、例えばアスピリン、イブプロフェン、インドメタシン、サリチル酸、ジクロフェナクナトリウム、フェナセチン、フェニルブタゾン、メフェナム酸などの非ピリン系鎮痛消炎剤や、硝酸イソソルビド、ニフェジピン、フェニトインナトリウム、ノスカピン、カルボコン、エチニルエスラジオール、ブレドニゾロン、トルブタミド、パラアミノサリチル酸、グリセオフルビンなどを挙げることができるが、これらに限定されるものではない。なお、本発明方法の適用対象となるこれらの薬品は、粒径50 $\mu$ m以下の結晶粒子として用いることが望ましい。

【0019】本発明で用いる腸溶性高分子としては、例えばカルボキシメチルエチルセルロース（商品名「CMC」）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（商品名「HPMCP」）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（商品名「HPMCAS」）、セルロースアセテートフタレート（商品名「CAP」）、セルロースアセテートトリメリテート（商品名「CAT」）、ポリビニルアセテートフタレート（商品名「VCAP」）、各種メタアクリル酸共重合体などを挙げることができるが、これらに限定されるものではなく、薬学的に許容される腸溶性高分子であれば、いかなるものであってもよい。

【0020】本発明で用いる溶剤としては、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、塩化メチレン、ヘキサン、アセトンなどの有機溶剤、もしくはこれらを2種以上含む混合溶剤などを挙げることができるが、これらに限定されるものではなく、腸溶性高分子を溶解し得るものであればいかなるものであってもよい。また、対象となる結晶性薬品を溶解し得るか否かは問わない。

【0021】また、本発明で用いる腸溶性高分子は、溶液としてのみならずエマルジョンなどの分散液として噴霧、付着させてもよい。このような分散液の代表的なものとして、メタアクリル酸共重合体エマルジョン（商品名「オイドラギット」など）を挙げることができるが、これに限定されるものではない。

【0022】上記した腸溶性高分子の溶液または分散液には、必要に応じて界面活性剤、可塑剤、pH調節剤などの添加物を少量添加してもよい。また、これらの液中に溶解性改善の対象となる結晶性薬品と同種の薬品を溶解しておいてもよく、これによって溶解性改善効果が一層向上する場合もある。

【0023】また、上記した結晶性薬品と腸溶性高分子との割合は、後者が前者の0.2～20重量%程度とす

る。結晶性薬品や腸溶性高分子の種類にも依るので一概には規定できないが、通常、この割合は0.3～10重量%程度でよく、最も実用的な割合は0.5～5重量%程度である。

【0024】上記の割合が0.2重量%以下になると、十分な溶解性改善効果が得られなくなる。他方、腸溶性高分子の割合が20重量%を超えても溶解性改善効果の向上は期待できず、かつ製剤中に占める添加物の割合が増加してしまう。また、結晶性薬品の粒子上に一回噴霧しただけでは十分な付着量が得られなくなるために噴霧回数を増やす必要が生じ、噴霧処理時間が長くなってしまふという不具合も生じる。

【0025】本発明においては、結晶性薬品粒子を気中に分散させた状態で噴霧処理を行うことが必須の要件であり、例えば転動造粒機や攪拌造粒機などを使う場合のように、粒子同士が接触した状態で噴霧処理を行うと、粒子が互いに付着して団塊状になったり、腸溶性高分子の付着が不均一になったりするため、溶解性改善効果が十分に得られなくなってしまう。

【0026】結晶性薬品粒子を気中に分散させた状態で噴霧処理を行うのに好適な装置として、例えば噴霧機構を備えた流動層や、気流乾燥機型の装置などを挙げることができる。噴霧機構としては、中央に結晶性薬品粒子の噴出部、その外側に腸溶性高分子溶液の噴出部、さらにその外側に圧縮空気の噴出部を配置した同心三重構造のノズル（特願平3-270598号）などが好適である。

【0027】以下、実施例を用いて本発明をより具体的に説明する。

【0028】

【実施例】

〔実施例1～4〕腸液に難溶性の結晶性薬品粒子としてインドメタシン粒子（平均粒径10 $\mu$ m）を用い、これに表1に示す各種組成の腸溶性高分子の2重量%溶液を噴霧した。噴霧は、いずれも図1に示す構造のジェットコーティング装置（フロイント産業社製、CM-MINI）を使用し、表2に示す条件で噴霧処理を行った。

【0029】図1において、1は処理室、2はサイクロン、3は空気導入部、4はフィルタ、5はヒータ、6はブローアである。処理室1内の底部に設置された三流体ノズル7には、外部から薬品粒子8、腸溶性高分子溶液9および圧縮空気10がそれぞれ供給される。図2に拡大して示すように、三流体ノズル7には、粒子導入路8a、溶液導入路9aおよび2系統の空気導入路10a、10bが設けられ、この三流体ノズル7から上方に向かってスプレーされる薬品粒子8と腸溶性高分子溶液9とがジェット気流によって接触されるようになっている。

【0030】

【表1】

【0031】

【表2】

【0032】次に、上記の方法で得られた実施例1～4および比較例C1、C2の薬品組成物各6mgを溶出試験に付し、図3に示す溶出曲線を得た。本溶出試験において、各薬品組成物中のインドメタシンの溶出性は、日局12溶出試験法第2法（パドル法）に準拠し、第1液または第2液を用いて自動溶出試験器（日本分光工業社製、DT-600）にて評価した。

【0033】〔実施例5～8〕腸液に難溶性の結晶性薬品粒子として、メフェナム酸粒子（平均粒径 $27\mu\text{m}$ ）を用いた他、実施例1～4と同様に実験した結果を図4に示す。なお、条件は実施例5が前記実施例1と、実施例6が前記実施例2と、実施例7が前記実施例3と、実施例8が前記実施例4とそれぞれ同一であり、比較例C3が前記比較例C1と、比較例C4が前記比較例C2とそれぞれ同一である。但し、溶出試験は、いずれも20mgのサンプル量で行った。

【0034】〔実施例9～12〕腸液に難溶性の結晶性薬品粒子としてニフェジピン粒子（平均粒径 $9\mu\text{m}$ ）を用いた他、実施例1～4と同様に実験した結果を図5に示す。なお、条件は実施例9が前記実施例1と、実施例

10が前記実施例2と、実施例11が前記実施例3と、実施例12が前記実施例4とそれぞれ同一であり、比較例C5が前記比較例C1と、比較例C6が前記比較例C2とそれぞれ同一である。但し、溶出試験は、いずれも90mgのサンプル量で行った。

【0035】

【発明の効果】前記実施例1～12の結果から明らかなように、本発明の腸溶性改善方法によれば、腸液に難溶性の薬品の水に対する溶解性を上げることなく、腸溶性を改善できるという優れた効果の得られることが実験的に確認された。

【図面の簡単な説明】

【図1】実施例で用いたジェットコーティング装置の全体構成図である。

【図2】図1に示すジェットコーティング装置の三流体ノズルを拡大して示す断面図である。

【図3】実施例1～4、比較例C1～C2の薬品組成物の溶出曲線を示す図である。

【図4】実施例5～8、比較例C3～C4の薬品組成物の溶出曲線を示す図である。

【図5】実施例9～12、比較例C5～C6の薬品組成物の溶出曲線を示す図である。

【符号の説明】

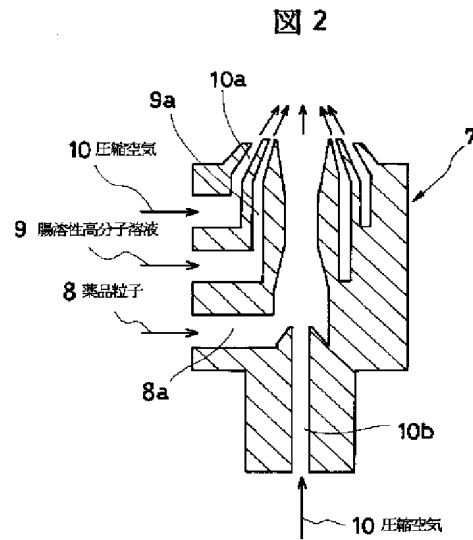
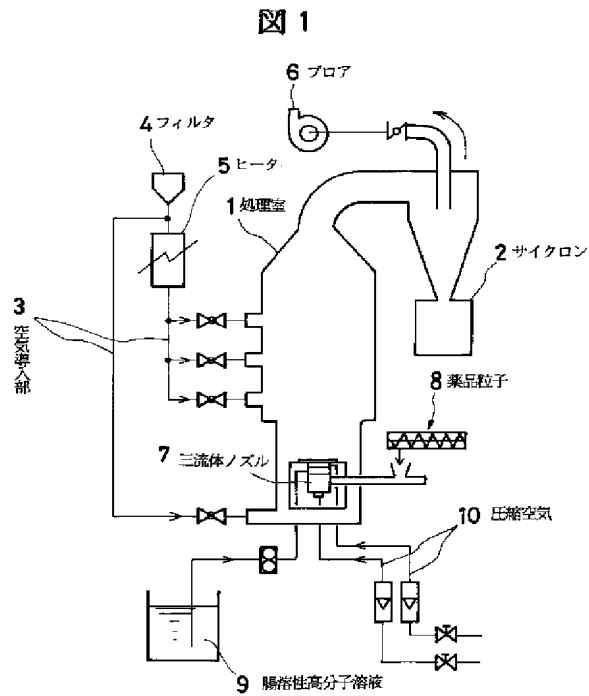
- 1 処理室
- 2 サイクロン
- 3 空気導入部
- 4 フィルタ
- 5 ヒータ
- 6 ブロア
- 7 三流体ノズル
- 8 薬品粒子
- 8a 粒子導入路
- 9 腸溶性高分子溶液

9 a 溶液導入路  
10 圧縮空気

10 a 空気導入路  
10 b 空気導入路

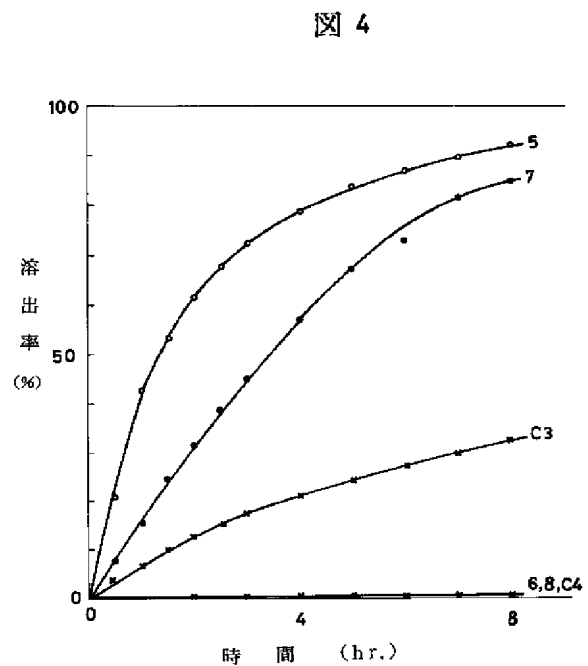
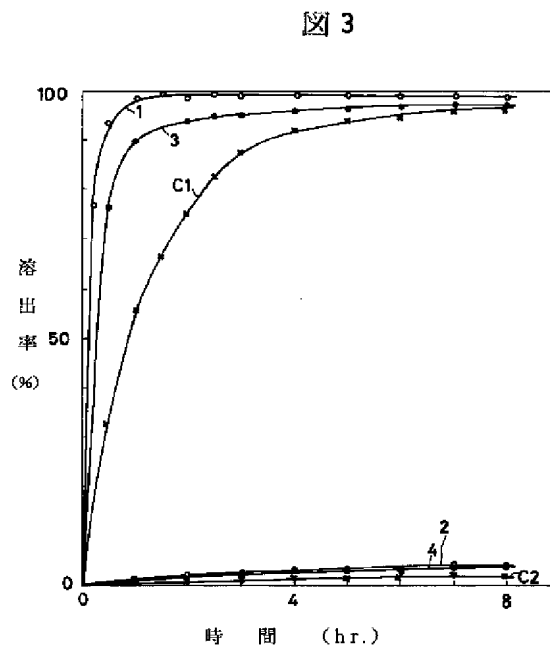
【図1】

【図2】



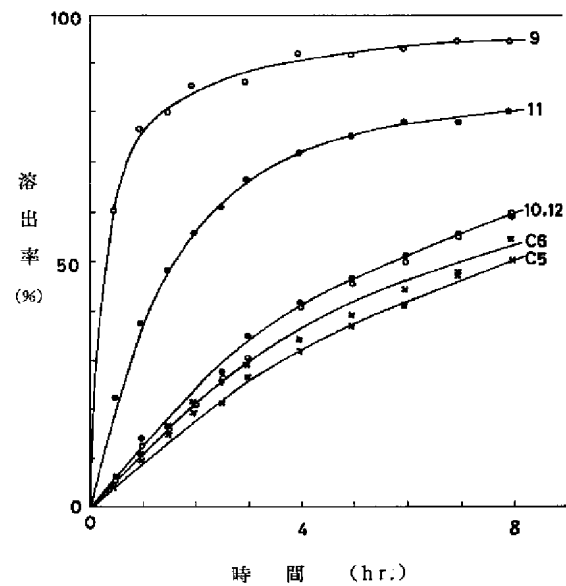
【図3】

【図4】



【図5】

図 5



フロントページの続き

(72)発明者 杉原 正泰  
東京都新宿区河田町8-1 東京女子医科  
大学病院 薬剤部内

(72)発明者 仲田 遣功  
東京都新宿区河田町8-1 東京女子医科  
大学病院 薬剤部内

(72)発明者 武井 成通  
東京都新宿区高田馬場2丁目14番2号 フ  
ロイント産業株式会社内

(72)発明者 鶴野沢 一臣  
東京都新宿区高田馬場2丁目14番2号 フ  
ロイント産業株式会社内

(72)発明者 山中 邦昭  
東京都新宿区高田馬場2丁目14番2号 フ  
ロイント産業株式会社内

(72)発明者 杉山 守  
東京都新宿区高田馬場2丁目14番2号 フ  
ロイント産業株式会社内